

Basal cell carcinoma, a disease on the increase : implications for treatment and prevention

Citation for published version (APA):

Krekels, G. A. M. (1998). *Basal cell carcinoma, a disease on the increase : implications for treatment and prevention*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19981216gk>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19981216gk](https://doi.org/10.26481/dis.19981216gk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

General Discussion

The incidence of basal cell carcinoma (BCC) is increasing at a phenomenal rate, with a current estimated annual incidence in The Netherlands of more than 29,000 cases. The incidence of skin cancer may have increased due to changes in sunbathing behavior, and aging and can be further due to a decrease in stratospheric ozone. Frequent exposure to ultraviolet radiation (UVR), fair skin, and reduced immunity, possibly related to aging, are the major risk factors of BCC.

The two ways to reduce morbidity (and the rare event of mortality due to this tumor), are improvement of therapy and secondly, even more important: prevention. This thesis is about these two items.

In summary, the cause of BCC is multifactorial and complex. Knowledge relating to BCC pathogenesis will probably become better understood in the near future.

Mutations in the p53 gene have been detected in BCC (and squamous cell carcinoma), although the absolute rates of mutation vary between 10% and 90% in the various studies. The mutations tend to cluster in "hot spots" along the p53 gene that represent sites of inefficient repair of pyrimidine dimers. The pattern of mutations, with C → T and CC → TT base changes predominating, reflects the role of UVR-induced DNA damage in the pathogenesis. Whether p53 mutations occur as an early event or a late event of carcinogenesis remains unclear. It may be difficult to clarify this, because the majority of BCC do not arise from precursor lesions but rather appear *de novo*.

Recently, however, it has been shown that p53 accumulation is detectable in the epidermis adjacent to BCC in chronically sun-exposed epidermis. Studies suggest that BCC commonly progress through inactivation of a single p53 allele, although others find mutations on both alleles.

The gene for Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS) was recently cloned. This gene, PATCHED, is mutated in BCC of patients with NBCCS as well as in sporadic BCC, and inactivation of this gene is probably a necessary, if not sufficient, step for BCC.

In each case of BCC characteristics such as tumor history (previous skin cancer, first primary tumor, recurrent tumor, multiple primary tumors at separate sites), histologic subtype, size, anatomic location, patient age, previous therapy, and other medical problems have to be taken into account when determining the optimal treatment plan. Despite the relatively benign nature of BCC rising incidence rates in an aging population will result in increased medical costs, morbidity, and even mortality.

It is important for dermatologists and surgeons to become familiar with all modalities, surgical as well as nonsurgical, that are used to treat this skin cancer.

Mohs Micrographic Surgery (MMS) is a surgical technique that has been modified and refined over a period of 60 years. This MMS enables the surgeon to attain the highest possible cure rate for BCC, while preserving normal (skin) tissue. In Chapter 3 in this thesis, the main indications for MMS and the pros and cons of MMS are discussed.

Undoubtedly, MMS is an important factor in reducing morbidity due to BCC, but it should be kept in mind that prevention is even better in doing so.

Because UVR exposure is involved in most of the BCC cases, the key to reducing the number of these skin cancers is through prevention, mainly by reducing exposure to sunlight/UVR and by further exploration of possible chemopreventive agents. This discussion highlights prevention with sunscreens, protective clothing, and education.

UVR is divided into three spectra: UVC (200 to 280 nm), UVB (280 to 315 nm) and UVA (315-400 nm). UVC radiation fails to reach the earth's surface because of absorption by the ozone layer.

In addition to the sun, there are some man-made sources of UV exposure. They include the widely used tanning lamps. More and more evidence is accumulating about their hazardous effects on human skin (including the induction of NMSC and even melanoma skin cancer).

Both UVA and UVB radiation affect the skin, causing erythema, pigmentation and DNA damage. Sunburn is erythema that becomes obvious soon after UVR exposure and reaches a maximum at 24 to 36 hours afterwards. It usually resolves in 3 to 5 days. Histologically, sunburn is marked by intracellular edema, and the development of "sunburn cells". Chronic effects of UVR exposure include photoaging and photocarcinogenesis. UVB and UVA are able to damage DNA. Therefore in reducing UV exposure, broad-spectrum coverage against UVB as well as UVA is necessary. Some sunscreens ensure this total protection and consumers need to be educated to pay attention to sunscreen ingredients to make sure that they contain an active ingredient, that blocks UVA (short and long UVA) and UVB. The SPF (sun protection factor) on sunscreens and the currently used numbering system, may not reflect accurately the DNA protective properties of the product. A DNA-damage marker like p53, provides a more rational approach to optimal skin protection. We propose to express the DNA-protective properties of sunscreens as the degree to which they prevent DNA-damage and wild-type p53 expression: a *DNA-protection-factor*.

Mutation of p53 may produce a possible dominant protooncogene able to add malignant potential to tumors. This so-called "gain of function" p53 mutation could be the predominant mechanism of progression for BCC. Alternatively, the well-established tumor suppressing function of p53 could be diminished by inactivation of a single allele. It has been suggested that chronic UV exposure is responsible for accumulation of p53 mutations and thus for late age BCC appearance, whereas acute UV exposure in childhood and adolescence leads to early skin cancer development in genetically susceptible individuals via a p53-independent pathway.

It is conceivable that p53-based gene therapy may one day be used in the treatment of skin tumors, given the key role of p53 in regulating cell division and differentiation.

Earlier studies demonstrated that sunscreens are not always applied properly. To obtain maximum benefit, the application of 2 mg of sunscreen per centimeter squared is recommended. Most people do not apply this amount: 1 mg of sunscreen applied per centimeter squared, results in an SPF of only half of the factor on the label!

If the skin gets wet, sunscreens may lose their protective ability and must be reapplied more often (every hour instead of every two hours).

UVR intensity is greatest during the hours between 10:00 a.m. and 4:00 p.m. UVR intensity varies with the season. UVR intensity increases in the summer months and decreases during the winter. This is due to the lower angle of contact between the earth and the sun's radiation during the winter months.

During the summer, when the sun is more directly overhead with a greater contact angle, the UV-light has a shorter path to the earth's surface. Seasonal fluctuations in the ozone layer also affect UVR intensity.

Elevation is also important: every 1000 foot increase in altitude brings with it a 4% increase in UVB exposure. Many surfaces, including snow and sand, are efficient reflectors of UVR. Snow, for instance, can reflect as much as 85% of UVR making it especially important that skiers wear a sunscreen.

It is necessary to photoprotect persons at an early age to prevent future skin cancers (and photoaging). Sunscreens with a SPF of 15 or higher should be applied to children aged 6 months and older. There is no reason for young children less than 6 months old, to have sun exposure requiring sunscreen protection!

Regular sunscreen use reduces the chance of developing actinic keratosis and NMSC. Sunscreens are an important tool in skin cancer prevention, in particular for patients who have a history of skin cancer (for immunosuppressed people, NBCCS patients, etc) and for people who work outside or participate in outdoor sports.

Clothing provides UVR protection, although this depends on the fabric. When the cloth becomes wet, the screening value of the garment decreases. In the last few years UVR-protective fabrics have been manufactured. An exciting innovation has been the use of an ultraviolet absorber which dramatically improves a garment's rating. Australia is about to have the world's first standard for rating sun-protective clothing: the Ultraviolet Protection Factor (UPF). This is necessary because apparently some fabrics offer less protection than a sunscreen with SPF 15! Hats or caps (with a wide brim) provide excellent protection to the most common skin cancer site: the face.

Skin cancer prevention is not possible without adequate education. In planning educational programs, current beliefs have to be evaluated.

The old belief that "tans are healthy" should be replaced by the thought that "tanning is a health risk".

It is known that women have more knowledge than man about the potentially harmful effects of sun exposure, but they are also more likely to sunbathe and to frequent tanning beds.

Despite the fact that significant sun damage to the skin occurs during childhood and early adolescence, most children and teenagers do not use sunscreens.

The bottom line is that physicians must emphasize education about skin cancer, tanning, skin cancer prevention and sunscreen use, and this should be directed especially at children, adolescents and all skin cancer patients.

Chapter 10

Samenvatting

Hoofdstuk 1

Het BCC is de meest voorkomende vorm van huidkanker en omvat meer dan 80% van alle huidkankergevallen. In dit proefschrift worden twee aspecten van de strijd tegen het BCC belicht: optimale behandeling en preventie.

In het eerste hoofdstuk wordt de etiologie, kliniek, histopathologie en behandeling van het BCC beschreven. Het BCC is de meest voorkomende vorm van (huid-)kanker bij de blanke mens. Er bestaat een grote hoeveelheid bewijsmateriaal dat het BCC geassocieerd is met blootstelling aan UV-straling. Het aantal gevallen van BCC (zoals ook SCC en maligne melanomen) neemt bovendien toe, niet alleen in Nederland, maar wereldwijd. Zo was het aantal BCC in 1994 nog zo'n 18.000 in Nederland. In 1998 wordt dit aantal op zo'n 29.000 geschat. Deze toename is toe te schrijven aan o.a. een vergrijzing van de bevolking, een veranderd "zongedrag" (mensen kunnen meer vrije tijd in de zon doorbrengen, een gebruiinde huid is populair, lange vakanties naar zonnige streken, gebruik van zonnebanken etc.), en mogelijk ook door een afname van de ozonlaag. Het is bekend dat BCC vaker voorkomen in geografische gebieden met meer en intenser zonlicht, op gebieden van de huid die veelvuldig blootstaan aan zonlicht, en bij mensen met een zeer lichte huid die makkelijk verbrand. Mensen die beroepsmatig veel buiten werken en mensen met veel buiten-activiteiten hebben een grotere kans op het verkrijgen van niet-melanoma huidkanker. Het BCC is een maligne tumor die slechts sporadisch metastaseert, maar die, wanneer niet afdoende wordt behandeld, aanleiding kan geven tot grote morbiditeit. Bovendien is de kans op het ontwikkelen van meerdere BCC of andere huidmaligniteiten groot. De huid van een patiënt met een BCC moet regelmatig worden geïnspecteerd op recidieven of nieuwe maligniteiten.

Tips voor huidkanker-preventie:

- Beperk zon-expositie, met name tussen 10 uur 's ochtends en 4 uur in de middag.
- Gebruik een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor, die zowel UVA als UVB filtert.
- Draag beschermende kleding zoals een hoed, shirt met lange mouwen, lange broek en een zonnebril.
- Let met name op op het water, op het strand, in de sneeuw en de bergen.
- Gebruik geen zonnebank of gezichtsbruiners.
- Voor kinderen: zorg voor extra bescherming.

Hoofdstuk 2

Hierin wordt het ontstaan en ontwikkeling van huidkanker en BCC beschreven. Het zogenaamde 'multi-step proces' in de carcinogenese wordt ook voor het BCC verondersteld. Hierbij speelt enerzijds een genetische aanleg (zoals bij o.a. het Basaalcel nevus syndroom) en anderzijds het ontstaan van mutaties in oncogenen en tumorsuppressor genen (o.a. het p53 gen en het PATCHED gen) een rol.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk wordt de behandeling van het BCC door middel van Mohs Micrografische Chirurgie (MMS) beschreven. De ontwikkeling, de theoretische achtergrond, de indicaties, en de technische uitvoering worden besproken. MMS is met name geschikt

voor de behandeling van grote BCC in het gelaat, BCC op een lastige lokalisatie, BCC met een agressief groeipatroon en/of recidief BCC. MMS is een chirurgische techniek waarbij een huidtumor laag-voor-laag wordt verwijderd en het gehele excisie-oppervlak microscopisch wordt onderzocht.

Een prospectieve gerandomiseerde studie naar de effecten van MMS is echter noodzakelijk om Mohs' chirurgie (evidence-based) op zijn waarde te kunnen schatten. In de toekomst zal een steeds grotere patiëntenpopulatie voor deze techniek in aanmerking komen, waardoor de behoefte ontstaat aan in Mohs Micrografische Chirurgie ervaren dermato-chirurgen.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk wordt onderzoek beschreven naar het keratine-profiel van BCC: "Niet-agressieve BCC" worden vergeleken met "agressieve, gerecidiveerde BCC". Alle BCC brengen keratine 5, 14 (de "basale cel" keratinen) en 17 tot expressie. In de meer agressieve BCC worden bovendien keratine 8 en 20 (de "eenvoudige keratines") tot expressie gebracht, hetgeen een hogere flexibiliteit van de kankercellen tot gevolg kan hebben. Hierdoor zou kunnen worden verklaard dat juist deze BCC zich verder in de huid kunnen uitbreiden en moeilijker te behandelen zijn.

Hoofdstuk 5

Epidemiologische en experimentele gegevens wijzen erop dat UVB straling (zonnebrand spectrum, 280-315 nm) de belangrijkste golflengte bevat voor de inductie van huidkanker. Vermindering van de ozon in de atmosfeer zal een toename van de hoeveelheid UVB straling op aarde en een toename van huidkanker tot gevolg hebben. Mathematische modellen suggereren dat bij iedere 1% vermindering van de ozonlaag, het aantal gevallen van huidkanker met 2-4% zal toenemen. De mechanismen via welke UVB huidkanker veroorzaakt zijn: beschadiging van het DNA en haar reparatiesysteem en de veranderingen in het immuun systeem. UVB straling induceert de vorming van pyrimidine dimeren in het DNA. Langgolvig UVA straling beschadigt DNA op een soortgelijke manier en is carcinogeen in dieren. UV straling induceert mutaties in p53 tumor-suppressor genen. Zulke mutaties worden ook gevonden in een verscheidenheid van huidtumoren. Dit ondersteunt de gedachte van een etiologische rol voor ultraviolet licht in dit type van veranderingen in tumor-suppressor genen.

Het advies voor UV-protectie is met name van belang voor kinderen, mensen met een 'buiten-beroep' en/of buiten-hobby's, en voor mensen met een grotere kans op het ontstaan van huidkanker (zoals o.a. niertransplantatie-patiënten, familieleden van huidkankerpatiënten, etc).

Hoofdstuk 6

Wij onderzochten het beschermend effect van zonnebrandcrème (Zwitsal SPF 10 en Zwitsal SPF 20) op DNA-schade, door middel van deze p53 expressie in huidbiopten, 1 dag na een anderhalf uur durende blootstelling aan zonlicht, op het Scheveningse strand op een zomerse dag.

In alle 25 gezonde vrijwilligers (huidtypes 1-3) trad na onbeschermd expositie aan zonlicht, een forse stijging van de p53 expressie op in de basale en suprabasale lagen

van de epidermis. Erytheem werd slechts in 19 van de 25 vrijwilligers gezien. In de 6 vrijwilligers waarbij geen erytheem werd gezien kon wel een forse stijging van de p53 expressie worden aangetoond. De huidmonsters werden onderzocht op de aanwezigheid van p53 (als marker voor DNA-schade) in de opperhuid. De huidmonsters van niet aan zonlicht blootgestelde huid, toonde zeer weinig p53 in de opperhuid. Ook de twee huidmonsters van met zonnebrandcrèmes ingesmeerde huid lieten weinig p53 zien (in de huid beschermd met SPF 10 was iets meer p53 aantoonbaar dan in de huid beschermd met SPF 20). In de onbeschermd en anderhalf uur aan zonlicht blootgestelde huid was een zeer forse toename aan p53 (als marker voor DNA schade) aantoonbaar. P53, een eiwit dat een belangrijke rol speelt in het reguleren van de celcyclus na DNA-schade, wordt immunohistochemisch aantoonbaar in de epidermis en superficiële dermale fibroblasten van volwassen huid na expositie aan een (erytheem)-inducerende dosis UV-straling. Beide zonnebrandcrèmes boden zowel UV-protectie ten aanzien van het beschermen tegen het optreden van erytheem, alswel DNA-protectie, zoals gemeten in de p53 expressie.

Wij concluderen dat p53 expressie een sensitieve parameter is voor het bepalen van UV-geïnduceerde DNA-schade en dat p53 expressie kan worden toegepast als maat voor de DNA-beschermende werking van zonnebrandcrèmes.

Hoofdstuk 7

Met behulp van een Solar Simulator, werden bij 12 gezonde vrijwilligers een drietal zonnebrandcrèmes op hun p53-beschermend effect onderzocht. Het betrof SPF 8, 30 en 40 (Roc). Erytheem trad niet in de ingesmeerde huid op, echter wel een lichte stijging van p53-expressie in de met SPF 8 ingesmeerde huid. Onze conclusie is dat de "DNA-bescherming" een betere maat voor de effectiviteit van zonnebrandcrèmes is dan de op dit moment gehanteerde SPF (Sun Protection Factor).

Hoofdstuk 8

Hierin wordt een onderzoek beschreven waarbij 150 gezonde vrijwilligers een 10-daagse "zonnekuur" onder een zonnebank volgden. In totaal werden 20 zonnebanken en gezichtsbruiners onderzocht.

Het gebruik van zonnebanken veroorzaakt naast bruining en versnelde huidveroudering ook een toename van p53 expressie/DNA schade. Opvallend was dat er een correlatie was tussen de toegenomen bruining en de toegenomen p53 expressie. Echter vrijwilligers die niet bruinden, vertoonden eveneens een toename van p53 expressie. Aangezien DNA schade een belangrijke schakel is in het ontstaan van huidkanker, zou het gebruik van zonnebanken voor bruining moeten worden ontraden. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen, adolescenten, huidkanker-patiënten, patiënten met een hoge kans op het krijgen van huidmaligniteiten (NBCCS-patiënten, niertransplantatie-patiënten, etc) en mensen met een verhoogde blootstelling aan zonlicht.